

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>4</sup> :  A61K 49/00, A61B 8/08		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 89/05160  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juni 1989 (15.06.89)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE88/00751 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. Dezember 1988 (02.12.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 37 41 199.3 (32) Prioritätsdatum: 2. Dezember 1987 (02.12.87) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstraße 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : FRITZSCH, Thomas [DE/DE]; Eisenstraße 2, D-1000 Berlin 41 (DE). SIE- GERT, Joachim [DE/DE]; Weddingstraße 5, D-1000 Berlin 65 (DE). UHLENDORF, Volkmar [DE/DE]; Eichenallee 30, D-1000 Berlin 19 (DE). SCHLIEF, Reinhard [DE/DE]; Neue Straße 21, D-1000 Berlin 37 (DE). NIENDORF, Hans, Peter [DE/DE]; Werner- straße 5,		D-1000 Berlin 33 (DE). POLAND, Hans [DE/DE]; Spirdingseestraße 29, D-1000 Berlin 19 (DE). CRA- MER, Eckart [DE/DE]; Berliner Straße 79, D-1000 Berlin 37 (DE). GANTER, Doris [DE/DE]; Stein- bergstraße 37, D-8034 Germering (DE). (74) Anwalt: MAIKOWSKI, Michael; Xantener Straße 10, D-1000 Berlin 15 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (eu- ropäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelas- senen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls An- derungen eintreffen.	
(54) Title: USE OF MEDIA CONTAINING BUBBLES IN SHOCK WAVE AND ULTRASONIC THERAPY (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON BLÄSCHENHALTIGEN MEDIEN FÜR DIE STOSSWELLEN- UND UL- TRASCHALLTHERAPIE (57) Abstract Use of suspension or solutions containing microbubbles for shock wave or ultrasonic therapy. When these agents are used, the lithotripsy performed to relieve the patient by radiation with shock waves and ultrasound requires less energy than when they are not used. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung von Suspensionen oder Lösungen mit Mikrobläschen für die Stoßwellen- und Ultraschalltherapie. Bei der Verwendung der Mittel wird zur Entlastung des Patienten die Lithotripsie mittels Ein- strahlung von Stoß- und Ultraschallwellen mit einer geringeren Gesamtenergie als ohne Verwendung des Mittels erreicht.			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich	FR Frankreich	MR Mauritien
AU Australien	GA Gabun	MW Malawi
BB Barbados	GB Vereinigtes Königreich	NL Niederlande
BE Belgien	HU Ungarn	NO Norwegen
BG Bulgarien	IT Italien	RO Rumänien
BJ Benin	JP Japan	SD Sudan
BR Brasilien	KP Demokratische Volksrepublik Korea	SE Schweden
CF Zentrale Afrikanische Republik	KR Republik Korea	SN Senegal
CG Kongo	LI Liechtenstein	SU Soviet Union
CH Schweiz	LK Sri Lanka	TD Tschad
CM Kamerun	LU Luxemburg	TG Togo
DE Deutschland, Bundesrepublik	MC Monaco	US Vereinigte Staaten von Amerika
DK Dänemark	MG Madagaskar	
FI Finnland	ML Mali	

Verwendung von bläschenhaltigen Medien für die  
Stoßwellen- und Ultraschalltherapie

Die Erfindung betrifft die Verwendung von bläschenhaltigen Medien für die Stoßwellen- und Ultraschalltherapie.

- 5 Eine wirkungsvolle Steinzerstörung ist die elektrohydraulische Steinzerstörung, bei der eine Druckwelle außerhalb des Körpers erzeugt und durch das Körpergewebe hindurch auf den Stein fokussiert wird. Bekanntlich werden derartige Wellen in Flüssigkeit durch Anregung einer  
10 Funkenstrecke mit gedämpftem Schwingkreis oder mit Kondensatorentladung erzeugt. Die Funkenstrecke ist von einem fokusierenden Reflektor umgeben.

- Andere Methoden der Wellenerzeugung sind z.B. gepulste  
15 Laser, piezoelektrische oder elektromagnetische Elemente. Die Fokussierung der Wellen kann dabei außer durch Reflektion an einem Halbelipsoid durch parabolische Anordnung der Energiequellen oder durch Bündelung mittels einer akustischen Linse erfolgen (F. Eisenberger  
20 et al. Urologische Steintherapie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1987 S. 25 ff. und die aufgeführten Literaturstellen).

- Bei den bekannten Verfahren werden Spannungen bis max.  
25 26 kV und etwa 3.000 Stoßwellen pro Behandlung angewandt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 40 Minuten. Da die Stoßwellen vom Patienten als starker

...

Schlag gegen den Rücken empfunden werden, ist Anästhesie erforderlich. Bei der Notwendigkeit des Einsatzes von Wellen hoher Energie wird sogar Vollnarkose angewandt, ansonsten verschiedene Methoden der Teilanästhesie (F. Eisenberger et al. a.a.O.).

Als Wellen für die Therapie finden solche elastomechanischen Schwingungen Anwendung, die als Stoß- oder Ultraschallwellen bezeichnet werden.

10

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, für die Therapie mittels Stoßwellen und Ultraschall ein Mittel zu verwenden, mit dem durch eine Wirkungsverstärkung am Ort der Steinertrümmerung zur Entlastung des Patienten die eingestrahlte Gesamtenergie pro Behandlung verglichen mit den bekannten Verfahren, verringert werden kann.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß bei der Stoßwellen- und Ultraschalltherapie mittels Bubble-Suspensionen die Lithotripsie von Steinen erleichtert wird, wenn die Mikrobläschen vorab nahe an die Konkreme herangebracht werden.

20

In vorteilhafter Weise können

25

1. eine Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einer grenzflächenaktiven Substanz in einem flüssigen Träger oder
2. eine Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einem nicht grenzflächenaktiven

30

...

Feststoff in einem flüssigen Träger oder

3. eine Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus  
Mikropartikeln aus einer Mischung aus mindestens  
5 einer grenzflächenaktiven Substanz mit einem nicht  
grenzflächenaktiven Feststoff in einem flüssigen  
Träger

10 für die Stoßwellen- und Ultraschalltherapie Verwendung  
finden.

Einige dieser erfindungsgemäß verwendeten Mittel werden  
bereits in den EP-OS 122 624 und 123 235 beschrieben.

- 15 Mit Vorteil kann das verwendete Mittel Mikropartikel  
enthalten, die als grenzflächenaktive Substanz Leci-  
thine, Polyoxyethylenfettsäureester, Glycerinpolyethy-  
lenglykolrizinoleat, Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Poly-  
mere, Saccharoseester, Xyloglyceride, gesättigte oder  
20 ungesättigte (C4-C20)-Fettalkohole, gesättigte oder un-  
gesättigte (C4-C20)-Fettsäuren oder deren Salze, Mono-,  
Di- und Triglyceride, Fettsäureester als Mikropartikel  
enthalten. Ferner ist es möglich, daß das Mittel Mikro-  
partikel enthält, die als grenzflächenaktiven Stoff  
25 Sojaölsaccharoseglycerid oder PolyethylenglykoIsorbi-  
tanmonostearat enthalten.

Mit besonderem Vorteil können als Mikropartikel  
Magnesiumstearat, Ascorbylpalmitat, Saccharosemonopal-  
30 mitat, Saccharosemonostearat, Saccharosedistearat oder  
Butylstearat als grenzflächenaktive Substanzen im Mittel

...

enthalten sein.

Die Suspension mit Mikrobläschen enthält die grenzflächenaktive Substanz in einer Konzentration von 0,001 bis 5 Gewichtsprozenten, vorzugsweise von 0,04 bis 1 Gewichtsprozent.

Als nicht grenzflächenaktive Feststoffe kann das Mittel mit Vorzug Cyclodextrine, Monosaccharide, Disaccharide, 10 Trisaccharide, Polyole oder anorganische oder organische Salze mit einer Konzentration von 2 bis 50 Gewichtsprozenten, vorzugsweise von 9 bis 40 Gewichtsprozenten enthalten. Das Mittel kann ferner Mikropartikel enthalten, die als nicht grenzflächenaktiven Feststoff Dextrose, 15 Maltose, Galactose, Lactose oder  $\alpha$ -Cyclodextrin in einer Konzentration von 2 bis 50 Gewichtsprozenten, vorzugsweise 9 bis 40 Gewichtsprozenten, enthalten.

Als geeignete anorganische oder organische Salze sind 20 Natriumchlorid, Natriumcitrat, Natriumacetat oder Natriumtartrat zu nennen.

Mit Vorteil kann das verwendete Mittel als physiologisch verträglichen flüssigen Träger Wasser, physiologische 25 Elektrolytlösung, wässrige Lösung von ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder Polyetheralkoholen oder wässrige Lösung eines Mono- oder Disaccharids oder Ringer-Lösung oder Tyrode-Lösung oder eine wässrige Lösung von Maltose, Dextrose, Lactose oder Galactose enthalten. Mit besonderem Vorteil kann der flüssige Träger Glycerin, Polyethylenglycol oder Propylenglycolmethylether enthalten. 30

...

Als physiologisch verträglicher flüssiger Träger kann aber auch physiologische Kochsalzlösung in dem Mittel enthalten sein.

- 5 Überraschenderweise wurde weiter gefunden, daß ein erfindungsgemäß verwendetes Mittel, welches Mikropartikel aus Maltose, Dextrose, Lactose oder Galactose in einem flüssigen Träger der Wasser, eine physiologische Elektrolytlösung wie 0,9 %ige wäßrige Natriumchloridlösung, Ringer-Lösung oder Tyrode-Lösung oder eine wäßrige  
10 Lösung von Maltose, Dextrose, Lactose oder Galaktose sein kann, enthält, ohne Zusatz von viskositätserhöhenden Stoffen wie beispielsweise Propylenglykol eine gute Wirkungsverstärkung bei der Stoßwellen- und Ultra-  
15 schalltherapie ermöglicht.

Derartige, erfindungsgemäß verwendete Mittel werden in der EP-OS 131 540 beschrieben.

- 20 Dabei kann das erfindungsgemäß benutzte Mittel Mikropartikel aus Lactose in bis zu 25 %iger (Gewichtsprozent) wäßriger Lactose-Lösung enthalten. Insbesondere können die erfindungsgemäß verwendeten Mittel auch Mikropartikel aus Galaktose in bis zu 20 %iger wäßriger Galaktose-  
25 Lösung oder Mikropartikel aus Galaktose in Wasser enthalten.

- Es liegt im Rahmen der Erfindung, daß das Mittel Mikropartikel einer Mischung von Butylstearat und Galactose  
30 in Wasser oder eine Mischung von Sojaölsaccharose-

...

glycerid und Galactose in Wasser oder Polyethylenglycol-sorbitanmonostearat und Galactose in physiologischer Kochsalzlösung oder Ölsäure und Galactose in physiologischer Kochsalzlösung enthält.

5

Es liegt ferner im Rahmen der Erfindung, daß ein erfindungsgemäß verwendetes Mittel eine flüssige Lösung mit Mikrobläschen ist, bestehend aus der Mischung von 0,01 bis 10 Gewichtsprozenten eines Tensides oder Tensidgemisches mit einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit und der Mischung von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, wobei beide Mischungen getrennt oder vereinigt vorliegen.

10  
15

Mit besonderem Vorteil kann ein Mittel für die Stoßwellen- und Ultraschalltherapie benutzt werden, bestehend aus einer Mischung von 0,01 bis 10 Gewichtsprozenten eines Tensides oder Tensidgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die 0,05 bis 5 Gewichtsprocente eines physiologisch verträglichen carbonsauren Salzes enthält und der Mischung von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches mit einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die eine dem carbonsauren Salz äquivalente Menge physiologisch verträglicher Säure enthält.

20  
25

Als physiologisch verträgliches carbonsaures Salz findet besonders Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogen-

30

...



carbonat Anwendung. Als physiologisch verträgliche Säuren sind besonders Milchsäure, Zitronensäure und Brenztraubensäure zu nennen.

- 5 Derartig erfindungsgemäß verwendete Mittel werden in der EP-PB 0077 752 beschrieben.

- Als Tenside sind sowohl ionogene als auch nichtionogene Tenside, die gleichzeitig auch viskositätserhöhend wirken können, geeignet. Als nichtionogene Tenside seien  
10 genannt: Lecithine, Lecithinfraktionen und deren Abwandlungsprodukte, Polyoxyethylenfettsäureester wie Polyoxyethylenfettalkoholäther, polyoxyethylierte Sorbitanfettsäureester, Glycerin-polyethylenglykoxystearat,  
15 Glycerinpolyethylenglykolrhizinoleat, ethoxylierte Sojastearine, ethoxylierte Rizinusöle und deren hydrierte Derivate, Cholesterol, Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere, wobei Polyoxyethylenfettsäurestearate und Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere mit dem Molgewicht  
20 6800-8975, 13300 und 16250 bevorzugt sind.

Als ionogene Tenside kommen in Frage: Quarternäre Ammoniumbase, Natriumlaurylsulfat, Natriumdioctylsulfosuccinat.

25

Als viskositätserhöhende Substanzen kommen in Frage Mono- oder Polysaccharide wie Glucose, Lävulose, Galactose, Lactose, Sorbit, Mannit, Xylit, Saccharose oder Dextrane, Cyclodextrine, Hydroxyethylstärke und Polyole.

- 30 Als Polyole werden verwendet Glycerin, Polyglykole, Inulin und 1,2-Propandiol. Zur Viskositäterhöhung können

...

weiterhin benutzt werden Proteine, proteinähnliche Stoffe, Aminosäuren oder Blutersatzstoffe wie beispielsweise Plasmaproteine, Gelatine, Oxypolygelatine und Gelatinederivate oder deren Gemische.

5

Die Konzentration dieser genannten Stoffe in der Lösung kann 0,5 bis 50 Gewichtsprocente betragen, wobei die Höchstkonzentration auch vom gelösten Stoff abhängt. So können beispielsweise Glucose oder Lactose mit einer  
10 Konzentration von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten verwendet werden, wogegen Gelatine eine bevorzugte Konzentration von 0,5 bis 2 Gewichtsprozenten hat. Die Oxypolygelatine wird bevorzugt mit einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gewichtsprozenten eingesetzt.

15

Man kann auch Tenside verwenden, die gleichzeitig viskositätserhöhend wirken wie beispielsweise Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Polymere mit dem Molekulargewicht von 4750 bis 16250.

20

In diesem Fall beträgt die Konzentration der Tenside mit viskositätserhöhender Wirkung 1 bis 20 Gewichtsprocente, vorzugsweise 3 bis 10 Gewichtsprocente. Das Tensid oder Tensidgemisch wird vorzugsweise in Gegenwart des  
25 viskositätserhöhenden Stoffes oder Stoffgemische in einer Trägerflüssigkeit gelöst.

Als Trägerflüssigkeit kann Wasser verwendet werden oder wäßrige Lösungen, die physiologisch verträglich sind wie  
30 beispielsweise physiologische Elektrolytlösungen wie physiologische Kochsalzlösung, mit Wasser mischbare ein-

...

oder mehrwertige Alkohole, Ringerlösung, Tyrodelösung oder die wäßrigen Lösungen von Natriumchlorid, Calciumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcitrat, Natriumacetat oder Natriumtartrat oder Salzlösungen, wie  
5 sie üblicherweise als Infusionslösungen verwendet werden, oder deren Gemische.

Die vorbezeichneten Mittel finden Anwendung bei jeglicher Form der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL). Sie eignen sich in hervorragender Art und  
10 Weise zur Verstärkung bei der Zertrümmerung von Nieren- sowie Gallensteinen.

Die Mittel werden durch retrograde oder antegrade  
15 Applikation in die Zielorgane transportiert.

Es hat sich herausgestellt, daß beispielsweise die folgenden drei Methoden für die Durchführung der ESWL vorteilhaft sind:

20

- a) Wird das Mittel retrograd in die Niere eingebracht, so ist zuvor über einen Katheter, der über die Harnleiter in die Niere eingebracht wird, der Harn abzuziehen. Nach Harnabzug wird das Mittel (2 - 50 ml  
25 abhängig vom Nierenbeckenvolumen) in die Niere eingebracht, um nach einer kurzen Verweilzeit von ca. 0,5 bis 2 Minuten wieder aus der Niere entfernt zu werden. Anschließend wird die Niere mit physiologisch verträglicher Lösung gefüllt. Die Bestrahlung mittels  
30 elastomechanischer Schwingungen (Stoßwellen, Ultraschallwellen) zum Zwecke der Steinertrümmerung

...

- 10 -

kann sich nun anschließen.

b) Mittels eines Endoskops wird beispielsweise bei retrograder Arbeitsweise das Mittel in unmittelbare Steinnähe gebracht. Die Steinoberfläche wird gezielt mit der Mittellösung (Volumen: 0,1 - 5 ml) versehen. Der Stein wird gezielt mit der Mittellösung umhüllt (Volumen der applizierten Lösung: 1 - 5 ml). Die Bestrahlung durch elastomechanische Schwingungen kann sich nun anschließen.

c) Bei antegrader Applikation wird das Mittel per Punktionsnadel in die Niere eingebracht und nach einer kurzen Verweildauer (0,5 - 2 Minuten) wieder entfernt und dann den Schwingungen ausgesetzt.

Es ist darauf zu achten, um den gewünschten Erfolg der Lithotripsie mit Hilfe der beschriebenen Mittel zu erreichen, daß die Hohlräume der Zielorgane (beispielsweise Niere, Galle), nicht vollständig mit dem jeweiligen Mittel befüllt werden. Bei Anwesenheit einer zu großen Anzahl von Mikrobläschen in den Zielorganen, bleibt der gewünschte Erfolg der Lithotripsie aus. Die zahlreichen Mikrobläschen absorbieren und streuen an den Steinen die eingestrahlte elastomechanische Schwingung. Die eingestrahlten Wellen gelangen somit nicht mit ausreichender Energie zum Zielort, dem Stein.

Die Eigenschaften der Mittel bewirken, daß bei einer Vorgehensweise wie unter a) geschildert, die Mikrobläschen des Mittels z.B. durch Adhäsionskräfte an der Ober-

...

fläche der Steine haften bleiben. Durch die anschließende Verdrängung mittels physiologisch verträglicher Lösung wird nur das Mittel aus dem Organraum verdrängt, die an den Steinen haftenden Mikrobläschen bleiben in  
5 ausreichender Menge haften. Es liegen dann Steine vor, die mit einer Mikrobläschenschicht umhüllt sind, und die sich (Stein + Bläschen) in der physiologisch verträglichen Lösung befinden. Werden nun die elastomechanischen Schwingungen eingestrahlt, wird die Energie  
10 dieser Schwingungen von den am Stein haftenden Bläschen aufgenommen und zur Steinertrümmerung benutzt.

Die Therapie von Gallensteinen ist beispielsweise über antegrade bzw. retrograde Punktion mit Hilfe bekannter  
15 Methoden in analoger Weise möglich.

#### Beispiele:

1.:

20

In einem Wasserbad, welches mit einem Funkenentladungsstoßwellenerzeuger versehen ist, wird in einem Probengefäß ein humaner Gallenstein in den zweiten Brennpunkt des Elipsoids eingebracht. Das Probengefäß wird dann mit  
25 dem Mittel (20 ml einer 25%igen Galactosesuspension in Wasser) gefüllt. Anschließend wird aus dem Probengefäß die Galactosesuspension mittels Stechheber entfernt und das Probengefäß mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung gefüllt. Das Konkrement im Probengefäß wird nun den  
30 Stoßwellen ausgesetzt. Nach nur neun Stößen zerfiel dieser Stein in viele kleine Bruchstücke.

...

2.:

Der Versuchsaufbau gleicht dem in Beispiel 1. Der  
Gallenstein (gleiche Größe wie im Beispiel 1.) wurde  
5 jedoch nicht mit dem Galactosemittel behandelt, sondern  
sofort in die physiologische Kochsalzlösung eingebracht.  
Nachdem 100 Stöße der gleichen Energie auf den Stein  
einwirkten, wurde keine Steinertrümmerung erreicht.

10

15

20

25

30

...

Patentansprüche

1. Verwendung einer Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einer grenzflächenaktiven Substanz in einem flüssigen Träger,

5 für die Stoßwellen- und Ultraschalltherapie.

...

2. Verwendung einer Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einem nicht grenzflächenaktiven Feststoff in einem flüssigen Träger,
- 5 für die Stoßwellen- und Ultraschalltherapie.
3. Verwendung einer Suspension mit Mikrobläschen bestehend aus Mikropartikeln aus einer Mischung aus mindestens einer grenzflächenaktiven Substanz mit einem
- 10 nicht grenzflächenaktiven Feststoff in einem flüssigen Träger,
- für die Stoßwellen- und Ultraschalltherapie.
- 15 4. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 oder 3,
- enthaltend
- 20 als grenzflächenaktive Substanz Lecithine, Polyoxyethylenfettsäureester, Glycerinpolyethylenglykolrizinoleat, Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Polymere, Saccharoseester; Xyloglyceride, gesättigte oder ungesättigte (C4-C20)-Fettalkohole, gesättigte oder ungesättigte (C4-C20)-Fettsäuren oder deren Salze, Mono-,
- 25 Di- und Triglyceride, Fettsäureester, Sojaölsaccharoseglycerid oder Polyethylenglykolsorbitanmonostearat als Mikropartikel in einer Konzentration von 0,001 bis 10 Gewichtsprozenten vorzugsweise 0,04
- 30 bis 1 Gewichtsprozent.



- 15 -

5. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 oder 3,

enthaltend

5

als grenzflächenaktive Substanz Magnesiumstearat, Ascorbylpalmitat, Saccharosemonopalmitat, Saccharosemonostearat, Saccharosedistearat oder Butylstearat in einer Konzentration von 0,001 bis 10 Gewichtsprozenten vorzugsweise 0,04 bis 1 Gewichtsprozent.

10

6. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 2 oder 3,

enthaltend

15

als nicht grenzflächenaktiven Feststoff Cyclodextrine, Monosaccharide, Disaccharide, Trisaccharide, Polyole oder anorganische oder organische Salze mit einer Konzentration von 2 bis 50 Gewichtsprozenten, vorzugsweise von 9 bis 40 Gewichtsprozenten.

20

7. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 2 oder 3,

enthaltend

25

als nicht grenzflächenaktiven Feststoff Galactose, Dextrose, Maltose, Lactose oder  $\alpha$ -Cyclodextrin in einer Konzentration von 2 bis 50 Gewichtsprozenten, vorzugsweise von 9 bis 40 Gewichtsprozenten.

30

...

8. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 - 3,

enthaltend

5

als flüssigen Träger, der physiologisch verträglich ist, Wasser, physiologische Elektrolytlösung, wäßrige Lösung von ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder Polyetheralkoholen oder der wäßrigen Lösung eines

10

Mono- oder Disaccharides.

9. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 - 3,

15

enthaltend

als flüssigen Träger Ringer-Lösung oder Tyrode-Lösung oder eine wäßrige Lösung von Maltose, Dextrose, Lactose oder Galactose.

20

10. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 - 3,

enthaltend

25

als flüssigen Träger eine wäßrige Lösung von Glycerin, Polyethylenglykol oder Propylenglykol-methylether.

- 30 11. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 3,

- 17 -

enthaltend

Mikropartikel einer Mischung aus Butylstearat und Galactose in Wasser.

5

12. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 2,

enthaltend

10

Mikropartikel aus Galactose in Wasser.

13. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 2,

enthaltend

15

Mikropartikel aus Galactose in bis 20 %iger (Gewichtsprozent) wässriger Galactose-Lösung.

14. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 3,

20

enthaltend

Mikropartikel einer Mischung aus Polyethylenglykol-sorbitanmonostearat und Galactose in physiologischer Kochsalzlösung.

25

15. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 3,

enthaltend

30

...

- 18 -

Mikropartikel einer Mischung aus Ölsäure und Galactose in physiologischer Kochsalzlösung.

16. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 2,

5

enthaltend

Mikropartikel aus Lactose in bis zu 25 %iger (Gewichtsprozent) wässriger Lactose-Lösung.

10

17. Verwendung einer flüssigen Lösung mit Mikrobläschen

bestehend aus

15 1. der Mischung von 0,01 bis 10 Gewichtsprozenten eines Tensides oder Tensidgemisches mit einer wässrigen oder mit Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit

20 und

2. der Mischung von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines Substanzgemisches in einer wässrigen oder mit  
25 Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit,

wobei

3. beide Mischungen getrennt oder vereinigt vorliegen  
30 für die Stoßwellen- und Ultraschalltherapie.

...

18. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 17,

bestehend

5 aus der Mischung von

1. 0,01 bis 10 Gewichtsprozenten eines Tensides oder  
Tensidgemisches in einer wäßrigen oder mit Wasser  
mischbaren Trägerflüssigkeit, die 0,05 bis 5 Ge-  
10 wichtsprocente eines physiologisch verträglichen,  
carbonsauren Salzes enthält

und

15 2. der Mischung von 0,5 bis 50 Gewichtsprozenten  
einer viskositätserhöhenden Substanz oder eines  
Substanzgemisches mit einer wäßrigen oder mit  
Wasser mischbaren Trägerflüssigkeit, die die dem  
carbonsauren Salz äquivalente Menge physiologisch  
20 verträglicher Säure

enthält.

19. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 17  
25 oder 18,

enthaltend

ein nichtionogenes Tensid, vorzugsweise ein Poly-  
30 oxyethylenpolyoxypropylen-Polymeres, das gleichzei-

...

- 20 -

tig viskositätserhöhend wirkt.

20. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 19,

5       enthaltend

ein Tensid, das aus Polyoxyethylenpolyoxypropylen-  
Polymere mit dem Molekulargewicht 6800 bis 8975 oder  
16250 oder 13300 oder das aus einem Polyoxyethylen-  
10       fettsäureester besteht.

21. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 17  
oder 18,

15       enthaltend

ein Tensid, das aus Polyoxyethylenstearaten oder aus  
Natriumlaurylsulfat oder Natriumdioctylsulfosuccinat  
besteht.

20

22. Verwendung eines Mittels nach Anspruch 17,

enthaltend

25       als Trägerflüssigkeit Wasser oder mit Wasser misch-  
bare ein- oder mehrwertige Alkohole, physiologische  
Elektrolytlösung oder eine Infusionslösung oder  
deren Gemische.

30

...

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 88/00751

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>4</sup> A 61 K 49/00; A 61 B 8/08		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. <sup>4</sup>	A 61 K; A 61 B	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such documents are included in the fields searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>4</sup></b>		
Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0123235 (SCHERING AG) 31 October 1984, see claims 1-13 cited in the application --	1-22
X	EP, A, 0122624 (SCHERING AG) 24 October 1984, see claims 1-16; page 5, paragraph 2; page 6; page 8, paragraph 1 cited in the application --	1-22
X	EP, A, 0077752 (SCHERING AG) 27 April 1983 see claims 1-4; page 7, last paragraph, page 8, paragraphs 1-3 cited in the application --	1-22
./.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
3 April 1989 (03.04.89)		19 April 1989 (19.04.89)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
X	DE, A, 3637926 (SCHERING AG) 26 November 1987, see claims 1-4, 12-37; column 9, paragraph 1 cited in the application	1-22
X	EP, A, 0052575 (ULTRA MED) 26 May 1982 see claims 1-5; pages 35, 36; page 42, lines 24-29 cited in the application	1-22
	-----	



**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 8800751

SA 25556

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 12/04/89  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.


Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0123235	31-10-84	DE-A- 3313947	18-10-84
		AU-A- 2680684	18-10-84
		JP-A- 59205329	20-11-84
		AU-B- 569072	21-01-88
		CA-A- 1232837	16-02-88
		DE-A- 3473829	13-10-88
EP-A- 0122624	24-10-84	DE-A- 3313946	18-10-84
		AU-A- 2680584	18-10-84
		JP-A- 59205328	20-11-84
		AU-B- 566928	05-11-87
		CA-A- 1239092	12-07-88
		DE-A- 3473828	13-10-88
EP-A- 0077752	27-04-83	DE-A- 3141641	28-04-83
		JP-A- 58079930	13-05-83
		AU-A- 8916382	21-04-83
		US-A- 4466442	21-08-84
		CA-A- 1199577	21-01-86
		AU-B- 558152	22-01-87
DE-A- 3637926	26-11-87	WO-A- 8803388	19-05-88
		EP-A- 0273140	06-07-88
		EP-A- 0296189	28-12-88
EP-A- 0052575	26-05-82	WO-A- 8201642	27-05-82
		AU-A- 7931382	07-06-82
		US-A- 4442843	17-04-84
		CA-A- 1170569	10-07-84
		AU-B- 545866	01-08-85
		AU-A- 4127485	19-09-85
		AU-B- 565842	01-10-87
		US-A- 4657756	14-04-87

EPO FORM 60/89

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/DE 88/00751**

<b>I. KLASSEFIZKATION DES ANMELDUNGS-GE-GENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifizierungssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation IIPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 4. <b>A 61 K 49/00; A 61 B 8/08</b>		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	<b>A 61 K; A 61 B</b>	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP, A, 0123235 (SCHERING AG) 31. Oktober 1984 siehe Ansprüche 1-13 in der Anmeldung erwähnt --	1-22
X	EP, A, 0122624 (SCHERING AG) 24. Oktober 1984 siehe Ansprüche 1-16; Seite 5, Absatz 2; Seite 6; Seite 8, Absatz 1 in der Anmeldung erwähnt --	1-22
X	EP, A, 0077752 (SCHERING AG) 27. April 1983 siehe Ansprüche 1-4; Seite 7, letzter Absatz; Seite 8, Absätze 1-3 in der Anmeldung erwähnt -- <div style="text-align: right;">./.</div>	1-22
<div style="font-size: small;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <b>3. April 1989</b>		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <b>19. 04. 89</b>
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center;"><b>Europäisches Patentamt</b></div>		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: center;">   <b>P. G. VAN DER PUTTEN</b> </div>

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE, A, 3637926 (SCHERING AG) 26. November 1987 siehe Ansprüche 1-4, 12-37; Spalte 9, Absatz 1 in der Anmeldung erwähnt --	1-22
X	EP, A, 0052575 (ULTRA MED) 26. Mai 1982 siehe Ansprüche 1-5; Seiten 35, 36; Seite 42, Zeilen 24-29 in der Anmeldung erwähnt -----	1-22

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 8800751

SA 25556

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 12/04/89  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0123235	31-10-84	DE-A- 3313947	18-10-84
		AU-A- 2680684	18-10-84
		JP-A- 59205329	20-11-84
		AU-B- 569072	21-01-88
		CA-A- 1232837	16-02-88
		DE-A- 3473829	13-10-88
EP-A- 0122624	24-10-84	DE-A- 3313946	18-10-84
		AU-A- 2680584	18-10-84
		JP-A- 59205328	20-11-84
		AU-B- 566928	05-11-87
		CA-A- 1239092	12-07-88
		DE-A- 3473828	13-10-88
EP-A- 0077752	27-04-83	DE-A- 3141641	28-04-83
		JP-A- 58079930	13-05-83
		AU-A- 8916382	21-04-83
		US-A- 4466442	21-08-84
		CA-A- 1199577	21-01-86
		AU-B- 558152	22-01-87
DE-A- 3637926	26-11-87	WO-A- 8803388	19-05-88
		EP-A- 0273140	06-07-88
		EP-A- 0296189	28-12-88
EP-A- 0052575	26-05-82	WO-A- 8201642	27-05-82
		AU-A- 7931382	07-06-82
		US-A- 4442843	17-04-84
		CA-A- 1170569	10-07-84
		AU-B- 545866	01-08-85
		AU-A- 4127485	19-09-85
		AU-B- 565842	01-10-87
		US-A- 4657756	14-04-87

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82